

VANLIGSTE FYSISKE BIVIRKNINGER VED BRUK AV ANDROGENE ANABOLE STEROIDER (AAS)

PROSJEKTOPPGAVE

Birgit Høva

Kull V-04

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

**DET MEDISINSKE FAKULTET
UNIVERSITETET I OSLO**

Abstract:

Androgenic-anabolic steroids (AAS) are synthetic derivatives of testosterone. AAS have been used as performance enhancing agents since the 1930`s. They were put on the IOC`s doping list in 1974, but are still widely used. Today AAS are used mostly by adolescents who are not top athletes, but who use AAS to improve performance and appearance. In Norway about 2% has tried these substances, and the number seems to be increasing. The wanted effects of AAS are increased strength, bodyweight and muscle size. Unfortunately, AAS also have numerous side effects. Some are transient, like acne, oligo-/azoospermia in men, icterus, changes in serum cholesterol levels, hypertension, and elevated hemoglobin levels. Some persists, like striae, peliosis hepatitis, facial hair, clitoris hypertrophy and a deeper voice in women, and decreased final height if AAS is used before puberty. Many general practitioners are unaware of early signs of use, adverse effects and how to do a proper examination, and are thus unable to educate young athletes on this topic. This assignment reviews the physiology of testosterone, what androgenic anabolic steroids are, the adverse effects on the endocrine system, the liver, the blood, the muscles and skeleton, the skin, and the risk of infections. Finally it mentions important questions to ask a possible user, how to examine, and which tests the GP can order to confirm use and follow up side effects.

Innhold

Introduksjon	1
Metode	1
Fysiologi	2
Om anabole steroider	6
Bivirkninger etter organsystem	9
➤ Endokrine bivirkninger	9
➤ Lever	11
➤ Hematologiske bivirkninger	11
➤ Kardiovaskulære bivirkninger	11
➤ Muskel/skjelett	13
➤ Hudforandringer	13
➤ Injeksjonsrelaterte bivirkninger	13
Hva gjør samfunnet for å begrense bruken av AAS?	14
Hva er allmennlegens oppgaver?	14
Diskusjon	15
Referanser	17

Vanligste fysiske bivirkninger ved bruk av androgene anabole steroider (AAS)

Introduksjon:

Androgene anabole steroider er en fellesbetegnelse for androgener og anabole steroider. Androgener er mannlige kjønnshormoner som testosteron, dihydrotestosteron (DHT) og androstendion. Anabole steroider er syntetiske stoffer med samme biologiske virkninger som androgenene. En nærmere beskrivelse av AAS, administrasjonsmåter og oppbygging av kurer kommer i senere avsnitt.

Det store omfanget av bruk av syntetiske androgene anabole steroider (AAS) innen sport og av idrettsmenn for å forbedre sine fysiske prestasjoner ble offentlig kjent i 1970-årene. Den internasjonale olympiske komité (IOC) gjorde i 1974 bruken av slike stoffer ulovlig i olympisk sammenheng, og andre sportsmiljøer fulgte kort tid etter.⁴ I dag har disse stoffene blitt mer og mer vanlig brukt i treningsstudioer og hos unge uten toppidrettsbakgrunn. Disse bruker AAS for å få raskere resultater eller for å forbedre utseendet. I Norge i dag ser bruken ut til å være økende, Wickstrøm/Pedersen og Pedersen et al. fant i 2001 at henholdsvis 0,8 og 1,8% av ungdom mellom 14-22 år hadde forsøkt AAS. Kjønnsfordelingen ved studiene var menn/kvinner ca 2/1. Hordalandsstudien, utført av Pedersen et al. i 2006, viste en prevalens på 2,1% blant ungdom, altså en økning. I USA er bruk enda vanligere, man har funnet en prevalens hos ungdom på mellom 3% - 12 % hos gutter og mellom 0,5% - 2% hos jenter, og det er en opphopning blant ungdom som driver vekttrening.¹ Mot denne bakgrunn er det viktig for enhver allmennlege å få en viss oversikt over symptomer på bruk, hvilke bivirkninger slike stoffer har og hvordan man bør utrede, da det er stor sannsynlighet for at man vil møte brukere av AAS i løpet av sin praksis.

Metode:

I søket etter artikler på området avgrenset jeg dette til å omfatte to databaser, PubMed og Embase. Disse databasene ble valgt etter rådgivning fra bibliotekar, Embase fordi hovedfokus er farmakologi og legemiddelforskning, og sies å være beste database for farmakologiske evner, i tillegg til å være strek på europeisk forskning. PubMed ble valgt fordi den er en generell medisinsk base

med hovedfokus på klinisk medisin. Søkeord som ble brukt var androgen/adverse effects, anabolic agents/adverse effects, doping, og en kombinasjon av disse. Årsaken til at disse søkeordene ble valgt var at de gikk igjen som brukte søkeord i artikler jeg hadde og som jeg mente var relevante for oppgaven. Søket ble begrenset til kun å omfatte mennesker, da overføringsgraden fra dyr til mennesker er begrenset. Jeg har også fått noen artikler av veileder. Antall treff når man begrenser søket til å kun inkludere meta-analyser og mennesker relativt få. Det finnes en del oversiktsartikler med treff på søkeordene androgen/adverse drug reaction og anabolic agent/adverse drug reaction, 619 treff i Embase, men de fleste av disse dreier seg om kontrollert bruk av androgener foreskrevet av lege i behandlingsøyemed og i andre doser enn i dopingsammenheng. Androgen/adverse drug reaction og doping sammen fikk kun 24 treff.

Det finnes naturlig nok ingen randomiserte, kliniske studier over langtidsbivirkningene av AAS-bruk, da slike studier er uetiske å gjennomføre. Oppgaven er derfor hovedsaklig basert på observasjonsstudier, oversiktsartikler og kasusrapporter. I tillegg har jeg valgt å bruke fysiologibøker under fysiologidelen.

Fysiologi:

Testosteron er et steroidhormon som syntetiseres fra kolesterol.² Testosteron er det viktigste mannlige kjønnshormon, og syntetiseres hos menn hovedsaklig i Leydig-cellene i testiklene, samt små mengder i binyrene. Leydig-cellene har to kilder til kolesterol: enten via opptak fra blod, eller ved å syntetisere kolesterol fra acetyl CoA. En voksen mann produserer ca 7 mg testosteron daglig. Kvinner produserer ca. 10% av dette, hovedsaklig i ovariene, samt noe i binyrene.¹ Produksjonen kontrolleres av gonadotropin-releasing hormon (GnRH) fra hypothalamus, som stimulerer hypofyseforlappens produksjon av luteiniserende hormon (LH) og follikellstimulerende hormon (FSH). LH stimulerer Leydig-cellene i testikkelen til androgenproduksjon, som er nødvendig for normal spermatogenese. Follikellstimulerende hormon (FSH) regulerer Sertolicelleproliferasjonen i testiklene før og under puberteten og bidrar i reguleringen av spermatogenesisen ved at Sertolicellene forsyner germinalcellene med næringsstoffer og kontrollerer utviklingen og modningen til ferdige spermier. Den endokrine reguleringen av gonadotropinene involverer negative tilbakekoblingsmekanismer av testosteron, som har negativ tilbakekoblingseffekt på hypofyseforlappen og hypothalamus, og av inhibin B, et glykoprotein produsert i Sertolicellene som selektivt regulerer sekresjonen av

FSH². Denne tilbakekoblingskontrollen gjør at testosteronkonsentrasjonen i plasma normalt holder seg innenfor en øvre og en nedre grense. Når det er mye testosteron i blodet reduseres frigjøringen av LH, som igjen fører til nedsatt omdanning av kolesterol til testosteron i testikkelen, se figur 1.

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

Figur 1.²⁶

I blodet sirkulerer rundt 65% av testosteronet bundet til seksualhormonbindende globulin (SHBG), og noe til albumin. Den frie fraksjonen, som utgjør 1-2 % av totalkonsentrasjon, er den biologisk aktive fraksjonen.³ Den del av testosteron som ikke bindes i vev vil hurtig omdannes til androsteron og

dehydroepiandrosteron og konjugeres, for så å skilles ut i tarm via galle eller i urin via nyrer.²

Testosteron er viktig i flere faser av livet, og har varierende konsentrasjon i plasma gjennom livet, se figur 2.

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

Figur 2.²⁶

Vi skiller mellom at testosteron virker androgent; utvikling av primære og sekundære kjønnskarakterer og maskulin adferd, og anabolt; stimulering av proteinsyntese i skjelett og muskulatur. Testosteron er ansvarlig for utvikling av primære kjønnskarakterer, det vil si utviklingen av de mannlige kjønnsorganene. En normal vekst, utvikling og funksjon av disse avhenger av at testosteronproduksjonen er høy i visse faser av livet, se figur over. Testosteron virker således via omdanning til DHT på den føtale utvikling av ytre genitalia, prostata og vesicula seminalis. Testosteron er også ansvarlig for utviklingen av de sekundære kjønnskarakterer: I puberteten øker testosterons plasmakonsentrasjonen hos menn kraftig, og fører til de forandringer som skjer i overgangen fra gutt til mann med utvikling av en mannlig kroppsfasong. Dette skjer ved hjelp av testosterons androgene og anabole effekt. Menn utvikler i denne perioden økende muskulatur, i gjennomsnitt 50% mer enn kvinner.² Testosteron forårsaker også de karakteristiske stemmeforandringer i pubertet, ved å indusere hypertrofi av mucosa i larynx og forstørrelse av larynx og dermed en typisk dyp og maskulin stemme. I huden øker testosteron hudens tykkelse, ujevnhet i subkutan vev, og også sekresjonen fra talgkjertler². Ved å virke på Sertoli-cellene i testiklene stimulerer testosteron utviklingen av

udifferensierte stamceller til modne spermier.³ FSH fra hypofysen er som nevnt også nødvendig for normal spermieproduksjon. I skjelettet fører øket nivå av testosteron til en økning i benmatrix i puberteten, og lukking av vekstsonene. Testosteron øker også basalmetabolismen, og øker produksjon av røde blodceller ved å stimulere produksjonen av erythropoietin og stimulere umodne erythrocytter i benmargen². Ved å virke på leveren hemmer testosteron produksjonen av transportproteinene for tyreoidhormonene (TBG), kjønns-hormonene (SHBG), kortikoidene (CBG) og vitamin D (DBP). I tillegg påvirker testosteron kognitiv funksjon ved å stimulere det man kan kalle et maskulint adferdsmønster¹.

Androgenreseptorer er lokalisert i reproduksjonsorganer, men også i andre vev, som skjelettmuskulatur, hud, lever, og deler av hjernen. Testosteron kan utøve sin virkning på flere måter: gjennom å bindes til androgenreseptorer (AR) i målvevet direkte, gjennom å bli konvertert v.hj.a 5 α -reductase til 5 α -dihydrotestosteron (DHT) som har større affinitet for AR enn testosteron, eller v.hj.a. aromatase å bli omdannet til østradiol som bindes til østrogenreseptorer (ØR).⁵ Etter binding til reseptoren, diffunderer testosteron bundet til AR inn til kjernen, hvor det stimulerer mRNA-syntese som fører til en økning av strukturelle og kontraktile proteiner i muskulatur.⁶ Under vises en oversikt over testosteronmetabolismen i de ulike målcellene:

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

Figur 3.²⁶

Om anabole steroider:

Anabolisme er en tilstand med proteinsyntese og/eller reduksjon av proteinnedbrytning.¹ Androgene effekter er ansvarlige for vekst av det mannlige reproduksjonssystem og utvikling av sekundære kjønnskarakteristika hos menn.⁷ Anabole steroider er syntetiske derivater av testosteron som er produsert for å maksimere anabol effekt i forhold til androgen effekt. Man har helt siden den spede begynnelse forsøkt å separere disse effektene fullstendig, men har

ennå ikke lykkes med dette.²⁵ Brukere inntar disse stoffene for å øke prestasjoner innen idrett, øke muskelmasse, øke fettfri masse og for å oppnå et utseende som svarer til et ideal. Studier har da også vist at behandling med testosteron i suprafysiologiske doser øker styrke og prestasjoner, og at effekten øker mer ved å trene i tillegg. Økning i fettfri masse, muskelstørrelse, styrke og kraft er dose-avhengig og korrelert med serum testosteron konsentrasjoner.⁵ Under en kortvarig kur har en økning i styrke på 5-20% og økning i 2-5 kg kroppsvekt. Økningen av kroppsvekt tilsvarer økning i muskelmasse.⁷ Disse effektene opprettholdes til en viss grad etter å ha avsluttet inntak av AAS. Dette virker å være godt kjent i de aktuelle miljøer, jfr utsagnet i "Underground steroid handbook 2" av D. Duchaine: "the more steroids that you take, the more you will grow". AAS har også stimulerende effekter på hjernen, noe som ofte fører til en følelse av eufori, mindre slapphet og økt aggressivitet.⁷ Dette kan gjøre treningseffekten bedre fordi man kan trene hardere. I tillegg rapporterer brukere at kroppen bruker mindre tid på å komme seg igjen etter en hard treningsøkt ved bruk av AAS, noe som har blitt vist i en studie hvor det ble målt at trenings-indusert økning i hjertefrekvens og serum laktatnivåer signifikant forsinkes ved bruk av nandrolon decanoat, og at disse verdiene faller hurtigere tilbake til normalen etter avsluttet trening.²² Det er dog for lite studier til å trekke noen konklusjoner på dette enda.

AAS sine virkningsmåter virker å være analogt til endogent testosterons virkemåte, se forrige avsnitt. De øker utnyttelse av inntatt protein og øker nitrogenretensjon, i tillegg til å indusere proteinsyntese i skjelettmuskulatur. Den anabole effekten av AAS skjer via AR, som regulerer transkripsjon av målgener som kontrollerer akkumulering av DNA som igjen kreves for vekst av muskler. Det er også vist at AAS bedrer treningstoleranse og musklers tilpasning til overbelastning ved å beskytte muskelfibre mot skade og ved å øke proteinsyntese i etterkant av trening.¹ Tidligere var man av den oppfatning at tilførsel av eksogent T ikke hadde effekt, fordi AR var mettet ved fysiologiske nivåer. Dette har som nevnt vist seg å ikke stemme, nye studier har derimot vist at antallet AR kan oppreguleres ved tilførsel av AAS, og at antallet AR øker under styrketrening.¹ I tillegg tror man AAS konkurrerer om binding til glukokortikoidreseptorer, og derfor har en antikatabol effekt.⁶

Glukokortikoider påvirker glukosesyntese og proteinkatabolisme og ved å konkurrere om glukokortikoidreseptorene kan høydose-AAS hemme muskelproteinnedbrytning, slik at den samlede effekt blir anabol.⁸ AAS virker også å ha en stimulerende effekt på veksthormon (GH) og på leverens IGF-1 syntese. IGF-1 stimulerer skjelettmuskeldannelse, og GH har anabole effekter.⁸

Den første syntetiske analog til testosteron som ble introdusert var nandrolon, og i ettertid har det blitt introdusert mange ulike stoffer. Disse har ulik anabol/androgen ratio, f.eks har testosteron 1 og nandrolon 10.¹ Et utvalg av vanlig brukte midler sees under.²⁷

- deca durabolin (kalt "deca" eller nandrolon)
- dianabol (populært kalt "russere")
- winstrol (kalt "winny")
- sustanon
- primobolan
- parabolan.

Det er flere måter å innta AAS: intramuskulære injeksjoner, peroralt som tabletter/kapsler, gjennom munnslimhinnen, og transdermalt ved salve/krem eller gel. For stoffer som tas peroralt har man funnet at binding av en metyl- eller etylgruppe på C-17 hindrer deaktivering ved first-pass metabolisme i lever. Disse stoffene kalles 17 α -alkylerte steroider. Det er verdt å nevne at perorale kosttilskudd som det hyppig reklameres for, slik som DHEA og androstenedione, ikke er 17 α -alkylerte, og derfor gjennomgår omfattende first-pass metabolisme. Man har derfor ikke sett noen økning av plasma T etter inntak av disse stoffene hos menn, mens det hos kvinner er mulig at de har en viss effekt, siden kvinners T-nivåer er lave.⁹ Når det gjelder parenterale AAS er en 17 α -alkylert gruppe unødvendig. Disse preparatene kommer vanligvis oppløst i olje, og forestres på 17 β -hydroksylgruppen for å hindre hurtig absorpsjon fra oljeløsningen. Det finnes også vannbaserte AAS for injeksjon, som markedsføres som hurtigvirkende. Andre AAS som er korttidsvirkende er de som tas opp via hud i form av "patch" eller som gel, eller stoffer som tas

sublinguallt. Disse korttidsvirkende stoffene bekymrer man seg særlig for innen idretten, ettersom det eksogene testosteronet hurtig elimineres og derfor er vanskelig å oppdage på dopingtester. Korttidsvirkende stoffer er derfor en viktig grunn til at man i dag tester idrettsutøvere også utenom konkurranser.⁹

Doser brukt i dopingsammenheng er ofte 10-50 ganger høyere enn doser brukt i medisinsk behandling, og langt høyere doser enn dette brukes også. Det er vanlig å innta flere AAS-preparater samtidig, gjerne en kombinasjon av tabletter og injeksjoner, noe som kalles "stacking", hvor man legger opp til et pyramideformet doseinntak, med høyest dose i midten av kuren. Ideen bak dette er å få en synergistisk effekt ved å kombinere stoffer med forskjellige egenskaper, f.eks. korttidsvirkende og langtiddsvirkende osv., og å minimere plager ved avsluttet kur.²³ Kurer kan som nevnt vare 4-12 uker.¹ Tidsintervallet mellom hver kur varierer, hvorav de mest ekstreme faktisk ikke har noe opphold i det hele tatt.

Man skal også være obs på at AAS-brukere har stor tendens til polyfarmasi. Det er vist at opp til 90% bruker forskjellige medikamenter i tillegg., som f.eks. efedrin, amfetamin og tyroksin for stimulere fettforbrenning, insulin for anabol effekt, diuretika for å redusere ødemer, hCG for å stimulere den endogene produksjonen av testosteron, tamoxifen for å forebygge gynekomasti, i tillegg til en rekke andre midler. Bruk av disse medikamentene kan i seg selv ha alvorlige konsekvenser, noen mer alvorlige enn AAS.¹

Gjennom historien har man fått gjentatte beviser på AAS` effektivitet. Testosteron ble først syntetisert i slutten av 1930-årene, og ble blant annet gitt til tyske soldater under 2. verdenskrig. Hensikten med dette var å øke mot, aggresjon og styrke. AAS ble tatt i bruk innen vektløfting i 1950-årene, først i Sovjet, så i USA. AAS var på denne tiden ikke ulovlig innen idrett. Den beste dokumentasjonen på bruk og effektivitet av AAS er fra Øst-Tyskland, som drev systematisk, statskontrollert bruk av AAS i mer enn 30 år.

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

Figur 4.²⁴

Figuren viser forbedringspotensialet etter inntak av AAS hos en allerede topp trent utøver. Vi ser at toppidrettsutøvere øker prestasjoner voldsomt etter inntak, f.eks. kan kvinner forbedre diskoskast med 11-20 meter.

Bivirkninger etter organsystem:

Generelt er det viktig å ikke overdrive medisinsk risiko assosiert med bruk av anabole steroider, men å legge vekt på at helsefarer avhenger av kjønn, dose, varighet av inntak, hvilke typer AAS som brukes, administrasjonsmåte, og individets mottagelighet når det blir utsatt for androgener.⁵

Endokrine bivirkninger:

Reproduksjonsorganene:

Hos menn fører kronisk bruk av AAS til nedsatt endogen produksjon av testosteron og hypogonadotrop hypogondisme, og den nedsatte produksjonen induserer testisatrofi . Dette skjer fordi tilførsel av eksogent testosteron fører til at FSH og LH minker på grunn av negativ feedback, se fysiologidel.

Testosteron og FSH behøves for en normal spermatogenese, slik at når det er lite av disse hormonene får man oligospermi eller evt. azospermi, i tillegg til at sperm motiliteten nedsettes og antallet morfologisk unormale spermier øker.⁹

Fertilitet er da kraftig nedsatt. Denne tilstanden er vanligvis forbigående og reversibel etter seponering av AAS, men kan vedvare mellom 3-12 måneder.^{1,9} Det finnes dog eksempler på varig infertilitet etter kronisk bruk.¹⁰ Det synes som om størrelsen på daglig dose AAS er viktigere enn varigheten av syklusen.¹¹ En del bruker humant choriogonadotropin, hCG, for å motvirke denne effekten. Studier har dog vist at selv om spermatogenesis da opprettholdes, produseres det signifikant flere abnormale og hypokinetiske spermatozoer når hCG blir brukt sammen med store doser AAS.¹¹ Menn kan også oppleve priapisme, impotens, endringer i libido, prostatahypertrofi, vansker/smerte ved vannlating og muligens øket risiko for prostatakreft.⁹ Gynekomasti opptrer relativt ofte fordi det skjer en økt perifer omdanning av androgener til østradiol og østron. Noen bruker antiøstrogener og aromatasehemmere for å motvirke denne omdanningen. Brystvevet blir bløtere og mindre fremtredende etter avsluttet bruk av AAS, men kan være så fremtredende at det er behov for kirurgisk korreksjon i etterkant.⁸

Selv om man har forsøkt å separere de anabole effekter fra de androgene, har man som nevnt ikke lyktes med dette, slik at kvinner som bruker AAS ikke kan unngå en viss viriliserende effekt. Dette vises ved dypere stemme, økt behåring i ansiktet, økning i libido, klitorishypertrofi, redusert mengde brystvev, uterusatrofi, hirsutisme og mannlig-type skallethet. Noen av disse effektene kan være vedvarende, som f.eks. ansiktsbehåring, tap av hår på hodet og en dypere stemme. Endringer i menstruasjonen som oligomenorre eller amenorre kan inntre, og er et resultat av suppresjon av hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen.⁸

Hos barn er bivirkningene av AAS i tillegg til de bivirkninger som opptrer hos voksne et uttrykk for at store mengder testosteron induserer en kunstig pubertet. Barn utvikler derfor både primære og sekundære kjønnskarakteristika. I tillegg til kan de oppleve en redusert endelig kroppshøyde, fordi epifyseskivene lukkes for tidlig.⁸

Thyreoidakjertelen er et av vevene i kroppen som har androgenreseptorer, og AAS kan derfor direkte påvirke thyreoideas funksjon. Dette har vært vist i noen

studier i form av reduserte verdier av total trijodotyronin, tyroksin og tyreoidabindende globulin. Det er dog ikke sikkert om reduksjonen har klinisk verdi. Man har også sett redusert glukosetoleranse og økt insulinresistens ved bruk av AAS, noe som fører til symptomer på diabetes mellitus type 2.⁸

Lever:

Nedsatt leverfunksjon assosieres først og fremst med bruk av α -alkylerte steroider som inntas peroralt, og i perioder på mer enn 6 måneder.⁹ Symptomer virker å være relatert til relativt høye doser.⁹ Cholestatisk ikterus kan sees etter måneder med steroidbruk, men denne går vanligvis over innen 3 mnd etter avsluttet bruk av AAS.⁷ Man har også sett eksempler på mer alvorlig leverpatologi, som leveradenom, hepatocellulært carcinom, og toksisk hepatitt.¹² Det er også vist økt risiko for peliosis hepatitis, blodfylte cyster i lever, som kan ruptere og føre til død pga indre blødning.^{7,8} Økte verdier av leverenzymene (ALAT, ASAT, og LD) er vanlig hos de som bruker AAS. På den annen side er disse enzymene også økt hos vektløftere som *ikke* bruker AAS⁷, og man skal være obs på dette når man tolker blodprøvesvar.

Hematologiske bivirkninger:

Kort tid etter at AAS ble introdusert på markedet ble disse preparatene registrert som behandling for anemi,²² fordi AAS øker antall røde blodceller ved å øke nyrenes produksjon av erytropoietin og ved å stimulere erytropoietisk stamcelledifferensiering. Slik øker AAS hemoglobinkonstantrasjonen i blodet. På grunn av denne effekten begynte idrettsutøvere som drev utholdenhetsidrett å innta AAS. I ettertid har man gått noe bort fra dette, da endringene i blodverdier viste seg å ikke øke utholdenheten i de fleste studier.²² Man har også i noen studier sett en økning i antall blodplater og økt aggregasjon av disse, i tillegg til mild økning av hvite blodceller.⁸

Kardiovaskulære bivirkninger:

Flere studier har vist at bruk av AAS fører til endringer i lipoproteinprofilen. Endringene kommer i løpet av de første ukene etter oppstart.¹⁴ Det typiske er at HDL reduseres og LDL i de fleste studiene øker.^{9, 13, 8, 14} Graden av endringer i lipoproteinprofil avhenger av hvilken type AAS som blir brukt, og α -alkylerte stoffer fører til større endringer enn testosteron.⁸ I tillegg avhenger endringer av dosen, der høyere doser gir større endringer.¹⁴ Disse verdiene normaliseres vanligvis etter avsluttet bruk, men dette avhenger av varigheten av "on-periode", og av hvor lenge man har pause fra inntak.⁷ En studie viser f.eks. at om man inntar AAS i en periode på 8 uker, normaliseres lipidprofil innen 6 uker etter avsluttet bruk. Om man derimot inntar AAS i 14 uker, har ikke lipidprofilen kommet tilbake til utgangsnivået seks uker etter avsluttet bruk.¹⁴ Med inntak av AAS i 4-12 uker med pause i f.eks. 4 uker, som er en relativt vanlig kur, vil ikke disse verdiene ha tid til å normaliseres.¹⁵ Siden dosene av AAS overstiger terapeutiske doser i høy grad, og pausene gjerne er korte, blir resultatet redusert HDL og øket LDL over lengre tid. Personer med en slik endring i sin lipidprofil har øket risiko for iskemisk hjertesykdom. Personer som inntar AAS over lengre perioder har ikke større endringer i lipidprofil enn korttidsbrukere, men har likevel større risiko for iskemisk hjertesykdom siden lipidendringene varer lenger.¹⁴

Hypertensjon har også vært assosiert med AAS bruk. Men det finnes også studier som *ikke* viser økning i blodtrykk ved kortvarig bruk. Man har derfor ikke kommet frem til en endelig konklusjon hvorvidt AAS induserer hypertensjon.¹⁶ Man tror årsaken til eventuell utvikling av hypertensjon ved bruk av AAS er Na⁺-/og væskeretensjon. Blodtrykket ser ut til å normaliseres etter avsluttet bruk.²²

Styrketrening i seg selv stimulerer til hypertrofi av venstre ventrikkelvegg og det interventrikulære septum.¹⁸ Det er ikke bevist at det forekommer endringer i hjertestruktur og funksjon etter inntak av høye doser AAS i korte perioder.¹⁶ En studie har dog vist at styrkeløftere flere år etter kronisk misbruk av AAS viste subklinisk reduksjon av både systolisk og diastolisk funksjon, og at dette var korrelert med dosering og varighet av AAS bruk.¹⁷ Endringer har vært sett på EKG innen 3 mnd etter oppstart av AAS.¹⁸ Man har observert nedsatt fylningsgrad i diastolen og svekket venstre ventrikkelfunksjon. Sullivan et al. konkluderer også med dette i en review-artikkel; endringer i cellulær patologi og organfysiologi som sees etter bruk av AAS ligner på endringer som sees ved hjertesvikt og kardiomyopati.¹⁸

Det har vært flere case-studies som har rapportert om hjerteinfarkt i svært ung alder hos personer som har brukt AAS over lengre tid, blant annet i Norge.¹⁹ Årsaken til dette kan være en kombinasjon av endret lipidprofil i kombinasjon med økt tendens til blodplateaggregasjon og endringer i vasoreaktivitet.¹⁹

Muskel/skjelett:

Den ønskede effekten av AAS baseres på effekten på blant annet musklene. Som nevnt er det vist at suprafysiologiske doser av AAS øker muskelmasse, og det er i øvre del av kroppen muskelmassen øker mest. Etter avsluttet bruk reduseres styrke og muskelmasse over en periode på 6-12 uker.⁸

Den største bekymringen i forhold til muskel-/ skjelettsystemet er bruk av AAS hos barn. Før puberteten er epifyseskivene i kroppens rørknokler ikke ennå sammenvokst, og tilførsel av AAS fører til en prematur lukning av epifyseskivene.⁷ Resultatet blir at lengdeveksten avsluttes for tidlig, slik at barnet oppnår en kortere slutthøyde enn det genetisk sett skulle hatt. Dette er forøvrig samme metode som benyttes for å stanse lengdeveksten hos gutter som ser ut til å få svært høy slutthøyde – man gir testosteron i doser som lukker vekstsonene og dermed avslutter lengdeveksten. Dette er dog en spesialistoppgave.²⁷

I forhold til skader er det senene som er mest utsatt for dette. Senene øker ikke i styrke proporsjonalt med muskulaturen. I tillegg induserer AAS reversible

endringer i retning av stivere, mindre elastiske sener.¹ Senene blir derfor det "svakeste punkt", og derfor utsatt for rupturer.²⁰

Hudforandringer:

AAS fører til hypertrofi av talgkjertler og økt talgproduksjon, i tillegg til økt produksjon av lipider på hudens overflate. Hudfolliklene får også en økt kolonisering av den anaerobe bakterien *propionibacterium acnes*. Slik får man en opphopning av talgsekret i utførselsgangen, som fører til lokal betennelse på grunn av inflammasjonsfremkallende enzymer og kjemotaktiske mediatorer fra bakteriene. Disse effektene er årsaken til at ca. 50% av alle brukere av AAS utvikler akne. AAS' induserte akner kan variere i alvorlighetsgrad fra opptreden eller forverring av seborrhe til utvikling av akne, og opp til utvikling av akne papulopustulosa, acne konglobata og acne fulminans. Man behøver ikke å ha vært plaget av akne tidligere for å utvikle akne under bruk av AAS.²¹

Utvikling av striae, strekkmerker, er også en kjent bivirkning, og kommer som resultat av at huden ikke klarer å tilpasse seg strekket den blir satt på under den hurtige økningen i muskelmasse som finner sted ved bruk av AAS. En sekundær årsak kan være at AAS reduserer hudens elastisitet via å virke på kollagen i huden.

Injeksjonsrelaterte bivirkninger:

Parenterale injeksjoner av AAS skjer ikke alltid under sterile forhold, og man er heller ikke alltid klar over hva man injiserer, siden stoffene ofte kjøpes på det svarte markedet. Infeksjoner etter feil bruk av sprøyter og etter bruk av urene substanser har vært rapportert. Man har sett bakterielle abcesser, septisk artritt og septisk sjokk etter injeksjoner.¹ Det har også vært rapportert tilfeller av hepatitt B og C og HIV etter felles bruk av nåler.⁷ Hyppige gjentatte injeksjoner i samme område kan føre til inflammasjon, intramuskulær fibrose, dystrofisk kalsifikasjon og olje-indusert granulom. Man kan også stikke i en nerve og skade denne.¹ Det som kjennetegner de injeksjonsrelaterte bivirkningene, er at de er mulige å unngå ved å vite hva man bruker, og ved å bruke rene nåler og ikke dele nåler med andre.

Hva gjør samfunnet for å begrense bruken av AAS?

I følge straffelovens § 162b, er det straffbart å ulovlig tilvirke, innføre, utføre, oppbevare, sende eller overdra AAS. Å *bruke* AAS er derimot ikke ulovlig, men det er en diskusjon som pågår hvorvidt bruk også skal ulovliggjøres. Det finnes ulike tiltak på ulike nivåer innen idretten. I toppidretten utføres det hyppige urintester for å avsløre bruk av AAS og andre prestasjonsfremmende midler. Antidoping Norge (ADN) har også et tilbud rettet mot treningssentre kalt ”rent treningssenter” hvor ansatte får tilbud om opplæring, i tillegg til at de som trener får tilbud som frivillig testing. ADN tilbyr også kurs og foredrag for helsevesen eller andre. Man kan lese mer om dette på www.antidoping.no. Helse- og Omsorgsdepartementet har øremerket midler til Dopingtelefonen, som er en gratis og anonym telefontjeneste for alle som har spørsmål om doping. Det er også mulig å skrive inn spørsmål på dopingtelefonens nettside www.dopingtelefonen.no. På nettsiden finnes også informasjon om bivirkninger og andre forhold knyttet til bruk av dopingmidler.

Hva er allmennlegens oppgaver?

Til tross for innsats fra Antidoping Norge og andre instanser, er det allikevel slik at de fleste brukere av AAS aldri blir testet. De bedriver styrketrening på fritiden og utenfor konkurranseidrett, og lar seg ikke teste. Pasienter som faller innenfor denne gruppen kan komme til allmennlegen med direkte spørsmål rundt bruk og bivirkninger, men sannsynligvis oftere på grunn av skader etter trening. Det er derfor viktig for allmennleger å vite hvordan en kjenner igjen tidlige tegn på bruk av AAS, hvordan man tar opp en god anamnese, gjør en god fysisk undersøkelse, og hvilke blodprøver man kan ta for å bekrefte bruk. Det er viktig å se etter bivirkninger / risikofaktorer for senere sykdom, for på best mulig måte å de forhindre bivirkningene AAS kan gi.

Tidlige tegn på bruk av AAS er hurtig vektøkning, opp til en kilo i uken, væskeopphopning i kroppen, hurtig økning i styrke, endret kroppsoppfatning med kropps fiksering og treningsfiksering, og det brukes gjerne kosttilskudd i form av proteinpulver og andre tilskudd.²³ En av årsakene til den raske vektøkningen er at bruk av AAS gjerne fører til væskeopphopning i kroppen.

Anamnesen bør være systematisk og inkludere hvilke kosttilskudd pasienten bruker, og også om pasienten inntar andre midler, som f.eks. efedrin, kreatin og prohormoner som DHEA og androstendion. Man bør så spørre om pasienten selv har prøvd AAS. Om svaret er bekreftende bør man spørre hvilke typer AAS som har blitt prøvd, hvordan de har blitt administrert, i hvilke doser og i

hvor lang periode. Man kan spørre så detaljert som mulig om AAS-syklus, hvor lenge man har vært på kur, og hvor lange "off-perioden" har vært. Fordi mange har tendens til polyfarmasi bør man også spørre om pasienten har brukt andre prestasjonsfremmende midler som for eksempel veksthormon eller insulin eller andre stoffer som skal redusere bivirkninger av AAS. Merkbare bivirkninger bør kartlegges, som akne, gynekomasti hos menn, endringer i behåring, striae, testisatrofi hos menn, menstrusjonsendringer, redusert bryststørrelse, klitorishypertrofi og dypere stemme hos kvinner og så videre. Mental status bør også kartlegges, da en del opplever store og raske humørsvingninger, slapphet, endret libido, depresjon osv.

Den fysiske undersøkelsen bør inkludere inspeksjon, hvor en ser etter muskelhypertrofi, akne, striae særlig i deltoideus-pectoralis-området, og ikterus. Hos kvinner bør en se etter hirsutisme og klitorishypertrofi, hos menn gynekomasti og testisatrofi. En bør også se etter nålemerker etter intramuskulære injeksjoner.

Videre undersøkelse bør inkludere

- måling av blodtrykk
- blodprøver:
 - Hemoglobin, hematokrit, MCV \Rightarrow kan være forhøyet
 - Lipider: HDL \Rightarrow lav, LDL \Rightarrow forhøyet/normal. Triglyserider, total kolesterol \Rightarrow normal
 - Leverenzym: ALAT, ASAT \Rightarrow forhøyet pga levercelleskade
 - Hormoner: LH, FSH \Rightarrow lave. Testosteron og østradiol \Rightarrow høy/lav avhengig av hvilke typer AAS som misbrukes og hvor i kuren pasienten er.
 - SHBG \Rightarrow Lav.
 - EKG – ser etter tegn til venstre ventrikel hypertrofi, rytmeforstyrrelser.
 - Evt. spermieanalyse \Rightarrow nedsatt antall spermier, nedsatt spermimotoilitet og økt andel morfologisk umormale spermier.
 - Evt ekkokardiografi \Rightarrow se etter fortykket venstre ventrikel vegg,
 - For direkte påvisning kan man undersøke om det er AAS/ metabolitter av AAS i urin.

Diskusjon:

Mulige bivirkninger av AAS inkluderer blant andre akne, endret behåring på hode og kropp, levercelleskade, nedsatt fertilitet, seneskader, økt trombosetendens, hypertensjon, venstre ventrikelhypertrofi og myokardskade. Kvinner kan få klitorishypertrofi, mannlig behåringsmønster, brystkjertelreduksjon og mørkere stemme. Barn kan få utløst for tidlig pubertet og det kan gi redusert sluthøyde. Menn kan få gynekomasti, tidlig skallethet og

testisatrofi. Det finnes også en rekke psykiske bivirkninger, som depresjon og eufori, som ikke har blitt tatt opp her.

Studier kan tyde på at bruk av AAS er et økende problem i samfunnet. Årsakene til dette kan være mange, men man kan tenke seg at den økende kroppsfiksering i samfunnet spiller en stor rolle. Mange forsøker AAS i ung alder, kanskje noe ukritisk og uten egentlig å være klar over risikoen for bivirkninger. Dette kommer godt frem i ”Underground steroid handbook” skrevet av D. Duchaine: ”many naive athletes (still) use steroids incorrectly because no one, not even doctors or pharmacists, will act pragmatically and tell them the truth. In their defense, this is mostly because they don’t know the truth.” Størstedelen av informasjon om produktene fåes derfor av venner og treningskamerater. Dette er en oppfatning som burde kunne endres, slik at brukere kan få riktig og viktig informasjon fra fastlegen. Det bør være mulig å få god hjelp og veiledning i møte med sin fastlege, gjennom at denne kan gi saklig informasjon rundt bruk, i tillegg til nok kunnskap til å følge opp bivirkninger. En påstand fra min side i så henseende er at det er så mange fordommer rundt dette temaet at mange leger kun sier ”dette vil vi ikke vite noe om, siden det er ulovlig”. Gjennom en holdningsendring hos leger kan man kanskje få en bedre dialog med de aktuelle miljøer og de enkelte pasienter.

Mange henter også informasjon om kurer og bruk av AAS på ulike nettsider, hvor risikoen for bivirkninger ikke omtales i særlig grad. For å motvirke dette er det viktig at det også er tilgang til nettsider hvor disse sidene ved bruken av AAS presenteres på en faglig god måte. Eksempler på slike nettsteder er hjemmesidene til Dopingtelefonen og ADN.

Referanser:

- ¹ Evans NA. Current concepts of anabolic-androgenic steroids. Am. J. Sports Med., 2004, vol 32 no 2, p 534-542.
- ² Guyton&Hall, Medical physiology, p 1003-1007.
- ³ Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim BI, Obstetrikk og gynekologi, kap 3.
- ⁴ Schänzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. Clinical chemistry, 1996, 42:7 p 1001-1020
- ⁵ AT Kicman. Pharmacology of anabolic steroids. British J. Pharmacology, 2008, vol.154, p 502-521.
- ⁶ Tokish JM, Kocher MS, Hawkins RJ; Ergogenic aids: a review of basic science, performance, side-effects and status in sports, Am. J. Sports Med. 2004, vol.32, p 1643-1553.
- ⁷ Maravelias C, Dona A, Stefanidou M *et al*; Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. Toxicology Letters 2005, vol.158, p 167-175
- ⁸ Casavant MJ, Blake K, Pharm JG *et al*; consequences of use og anabolic androgenic steroids, Ped. Clin. of North America, 2007, vol 54, p 677-690
- ⁹ Kicman AT, Gower DB,; Anabolic steroids in sport. Biochemical, clinical and analytical perspectives. Ann. clin. Biochem. 2003, vol.40, p 321-356
- ¹⁰ VanVreda E, Keizer HA, Kuipers H *et al*; Androgenic anabolic steroid use and severe hypothalamic-pituitary dysfunction: a case study. Int. J. Sports Med. 24, 2003, p 195-196
- ¹¹ Karila T, Hovatta O, Seppälä T; Concominant abuse og Anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotropin impears spermatogenesis in power athletes, Int. J. Sports Med. 2004, vol 25, p 257-263.
- ¹² Stimac D, Divic S, Dintijana RD *et al*; androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. [J Clin Gastroenterol](#). 2002, vol 35(4), p 350-352.
- ¹³ Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ *et al*; Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. [J Am Coll Cardiol](#). 2001, vol37(1), p 224-30
- ¹⁴ Hartgens F, Rietjens G, Kuipers H *et al*; Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a); Br. J Sports Med 2004, vol 38, p 253-259.
- ¹⁵ Baldo-Enzi G, Giada F, Zuliani G *et al*; Lipid and Apoprotein Modifications in body builders during av after self-administratiln of anabolic steroids; Metabolism 1990, vol 39, p 203-208.
- ¹⁶ Hartgens F, Cheriex EC, Kuipers H; Prospective echocardiographic assesment og androgenic-anabolic steroids effects on cardiac structure and function in strength athletes. Int. J. Sports Med. 2003, vol 24, p 344-351.
- ¹⁷ d' Andrea A, Caso P, Salerno G *et al*.; Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of AAS; a Doppler myocardial and strain imaging analysis. Br. J. Sports Med. 2007, vol 41, p 149-155.
- ¹⁸ Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P *et al*; The cardiac toxicity of anabolic steroids; Progress in cardiovascular Diseases, 1998, vol 41, p 1-15.

¹⁹ Halvorsen S, Thorsby P, Haug E; Akutt hjerteinfarkt hos ung mann som brukte androgene anabole steroider. Tidsskr. Nor. Lægeforen. 2004, vol 124, p 170-2.

²⁰ Laseter JT, Russel JA; Anabolic steroid-induced tendon pathology: a review of the literature. Medicine and Science in Sports and Exercise, 1991, vol 23, p 1-3.

²¹ Melnik B, Jansen T, Grabbe S; Abuse of anabolic-androgenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. JDDG, 2007, vol 5, p 110-117.

²² Hartgens F, Kuipers H; effects of androgenic-anabolic steroids in athletes; Sports Med. 2004, vol 34, p 513-554.

²³ Hermansson G, Moberg T; Anabola Androgena Steroider 1.1

²⁴ Haug E; Bivirkninger av anabole steroider. Forelesning.

²⁵ Bhasin S, Storer TW, Berman N *et al.*, 1996, New Engl. J. Med., vol 335, p 1-7.

²⁶ Sand O, Sjaastad Ø.V., Haug E; Menneskets fysiologi, kap 14.

²⁷ www.antidoping.no
